

АМИНОГЛИКОЗИДЫ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Витебский государственный
медицинский университет.

Статья посвящена краткому обзору аминогликозидных антибиотиков, особенностям их антимикробного действия, фармакодинамике и побочным эффектам, а также вопросам их клинического применения с учетом чувствительности микробной флоры на основании данных литературы и собственных исследований. Указано на необходимость преимущественного использования аминогликозидов при лечении инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательной флорой, особенно при внутрибольничных инфекциях. При этом наиболее эффективными являются аминогликозиды III поколения. Отмечена нецелесообразность использования аминогликозидов при внебольничных инфекциях дыхательных путей и кишечных инфекциях.

Аминогликозиды являются одними из наиболее часто используемых антибиотиков в различных стационарах, что определяется широким спектром активности препаратов данной группы, позволяющим применять их при лечении больных с различными инфекционными заболеваниями. Механизм действия аминогликозидов определяется их необратимым связыванием с 30 S субъединицей рибосом бактериальной клетки, в результате чего происходит нарушение процесса считывания информации с РНК, приводящее к изменению аминокислотной последовательности в пептидных цепях. В результате образуются аномальные белки, которые являются губительными для микроорганизмов, что обеспечивает бактерицидный эффект препаратов данной группы (1). При этом необходимо учитывать, что аминогликозиды действуют только на микроорганизмы, находящиеся внеклеточно.

Антимикробный спектр аминогликозидов включает в себя большинство аэробных грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, протей, клебсиеллы, энтеробактер, серация, синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза и др.), а также некоторые грамположительные бактерии (стафилококки, включая пенициллинорезистентные и отдельные метициллинорезистентные штаммы). Однако, к ним умеренно чувствительны гонококки, менингококки, стрептококки, не чувствительны анаэробы (2). При этом спектр активности значительно различается у аминогликозидов различных поколений (табл. 1). Препараты I поколения из-за высокой токсичности и низкой эффективности в настоящее время используются очень ограничено, преимущественно во фтизиопульмонологии (стрептомицин). Наиболее часто применяемым в практике антибиотиком является гентамицин. Однако, он малоактивен в отношении гемофильной палочки, нейссерий, не действует на стрептококки, энтерококки, пневмококки. Кроме того, в последние годы отмечается значительное снижение чувствительности к данному препарату и грамотрицательной флоры в результате распространения штаммов, продуцирующих аминогликозидмодифицирующие ферменты, что в первую очередь имеет значение при лечении внутрибольничных инфекций (табл.2). В связи с этим в последние годы в клиническую практику внедрен ряд современных полусинтетических производных аминогликозидов, устойчивых к действию аминогликозидинактивирующих ферментов и обладающих более высоким уровнем активности, расширенным спектром действия и улучшенными фармакокинетическими свойствами.

В настоящее время самыми активными аминогликозидами являются нетилмицин и амикацин (4). Исепамицин сходен по спектру действия с аминогликозидами III поколения, но пока мало известен и не зарегистрирован в нашей республике.

Однако, назначение антибиотика с учетом только его спектра активности

Таблица 1. Классификация аминогликозидов

Группы	Представители
Первое поколение	Стрептомицин, канамицин, неомицин, мономицин (снят с производства)
Второе поколение	Гентамицин, тобрамицин, сизомицин,
Третье поколение	Амикацин, нетилмицин
Четвертое поколение	Исепамицин

Таблица 2. Уровень резистентности (%) к антибиотикам наиболее частых грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии.

Антибиотик	P.aeruginosa	E. coli	K. pneumoniae	P. mirabilis	Enterobacter spp.	Acinetobacter spp.
Пиперациллин	50	44	85	59	70	88
Ко-амоксиклав	не опред.	27	52	20	88	73
Цефуроксим	не опред.	19	52	32	82	96
Цефотаксим	не опред.	6	32	20	60	88
Цефтриаксон	не опред.	5	33	17	57	94
Цефтазидим	11	3	26	1	56	78
Имипенем	7	0	0	0	0	0
Ципрофло-ксацин	15	1	2	5	5	53
Ко-тримаксозол	не опред.	27	51	62	12	88
Гентамицин	75	13	58	56	42	91
Амикацин	7	1	0	1	4	7

является неправильным, необходимо принимать во внимание также фармакокинетические особенности препаратов и их токсичность, что далеко не всегда осуществляется в клинической практике. Несмотря на обширный спектр активности, существующее сегодня широкое использование аминогликозидов не всегда является оправданным. Так назначение этой группы препаратов для лечения пациентов с внебольничными бронхитами и пневмониями, что часто в последние годы используется, является нецелесообразным, так как они не активны в отношении *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *M.pneumoniae*, *C. pneumoniae* и плохо проникают в бронхиальный секрет при назначении в обычной терапевтической концентрации. В то же время, пневмонии у стационарных больных, особенно находящихся на ИВЛ и пациентов со сниженным иммунитетом,

как правило, вызваны различными грамотрицательными микроорганизмами. Аминогликозиды 2-го и 3-го поколений могут быть широко использованы в этих случаях, чаще всего в комбинации с пенициллинами или цефалоспорины, поскольку монотерапия нередко малоэффективна. В то же время использование в этом случае гентамицина, широко распространенного в стационарах республики, нецелесообразно, так как чувствительность к нему грамотрицательной флоры по нашим данным составляет не более 28% (5). В то же время некоторые другие препараты, такие как амикацин и тобрамицин могут быть с успехом использованы в данной ситуации, учитывая наряду с высокой чувствительностью к ним и возможность применения в виде аэрозольных ингаляций. Следует учитывать также, что аминогликозиды плохо проникают через гематоэнцефалический

барьер (ГЭБ), в связи с чем их использование при бактериальных нейроинфекциях должно быть ограничено. В литературе имеются отдельные сведения, указывающие на то, что от 20% до 50% гентамицина способно проникать через ГЭБ (6). Однако нами при определении концентрации гентамицина в сыворотках крови и СМЖ больных гнойными менингитами с использованием иммуноферментного анализа в жидкой фазе обнаружено, что только в одном случае концентрация в СМЖ составляла 1/10 от концентрации в сыворотке крови в остальных 4-х случаях не превышала 1/100 или практически была равна 0. Кроме того концентрация в сыворотках крови далеко не всегда достигала минимальной подавляющей концентрации, что также в свою очередь указывает на необходимость проведения лекарственного мониторинга (5). Несмотря на выше сказанное, некоторые представители II и III поколений аминогликозидов в ряде случаев могут использоваться в лечении новорожденных с бактериальными менингитами, ввиду их лучшего прохождения через ГЭБ барьер у больных данной возрастной груп-

пы. Учитывая высокую активность в отношении грамотрицательной флоры, аминогликозиды II и III поколений могут быть использованы в качестве монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта. В то же время, широкое использование аминогликозидов при лечении кишечных инфекций является неоправданным, учитывая фармакодинамику препаратов данной группы, их почти полное выведение с мочой и плохое проникновение в желчь. Однако подъем заболеваемости внутрибольничным сальмонеллезом, вызванным *Salmonella typhimurium*, имеющий место в последние годы в нашей стране, вызывает необходимость применения данной группы препаратов при лечении тяжелых форм инфекций, имеющих в большинстве случаев тенденцию к генерализации. Как видно из представленных в таблице полученных нами данных, выделенные на территории Витебской области штаммы *S. typhimurium* (табл. 3) устойчивы к большинству, используемых в инфекционном стационаре антибиотиков. При этом чувствительность к аминогликози-

Таблица 3. Чувствительность выделенных штаммов *Salmonella typhimurium* к антибиотикам.

Антибиотики	<i>Salmonella typhimurium</i>					
	чувствительные		умеренно устойчив.		устойчивые	
	процент	абсолют.	процент	абсолют.	процент	абсол.
Ампициллин	8,0 ± 5,5	2	-	-	92,0 ± 5,5	23
Цефоперазон	8,3 ± 8,3	1	-	-	91,7 ± 8,3	11
Цефтриаксон	8,3 ± 8,3	1	8,3 ± 8,3	1	83,4 ± 11,2	10
Цефотаксим	21,0 ± 9,6	4	5,3 ± 5,3	1	73,7 ± 10,4	14
Доксициклин	24,0 ± 8,7	6	4,0 ± 4,0	1	72,0 ± 9,2	18
Гентамицин	43,6 ± 7,9	17	38,5 ± 7,8	15	17,9 ± 6,1	7
Канамицин	47,1 ± 7,8	8	11,8 ± 8,1	2	41,1 ± 12,3	7
Амикацин	100,0	36	-	-	-	-
Нетилмицин	100,0	6	-	-	-	-
Меропенем	100,0	12	-	-	-	-
Сульфаметоксазол/ триметоприм	8,0 ± 7,8	2	-	-	92,0 ± 7,8	11
Полимиксин В	100,0	24	-	-	-	-
Хлорамфеникол	-	-	-	-	100,0	6
Ципрофлоксацин	97,6 ± 2,3	41	2,4 ± 2,4	1	-	-

Таблица 4. Нежелательные эффекты взаимодействия аминогликозидов и других лекарственных средств.

Группы аминогликозидов	Другие средства	Эффект взаимодействия
Парентеральные аминогликозиды: амикацин, гентамицин, канамицин, нетилмицин, сизомицин	Амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, цефалотин, циклоспорин, нестероидные противовоспалительные, рентгеноконтрастные вещества	Усиление нефротоксичности
Парентеральные аминогликозиды	Петлевые диуретики (этакриновая кислота, буметанид, фуросемид), ристомицин	Усиление ототоксичности
Парентеральные аминогликозиды	Эфир и блокаторы нервно-мышечного проведения	Угнетение дыхания
Парентеральные аминогликозиды	Цисплатин	Усиление ото- и нейротоксичности
Пероральные аминогликозиды	Пероральные антикоагулянты	Увеличение протромбинового времени

дам, таким как амикацин и нетилмицин, составляет 100%, наряду с низкой чувствительностью к гентамицину - 43,6% (7).

Несмотря на широкий спектр активности, при назначении аминогликозидов необходимо учитывать то, что для них характерна высокая частота побочных реакций, таких как ототоксичность, нефротоксичность, нервно-мышечная блокада. При этом нефротоксичность аминогликозидов является, как правило, обратимой, в то время как снижение слуха (вплоть до глухоты), вестибулярные расстройства часто не восстанавливаются. Так как разница между минимальной эффективной и минимальной токсической концентрациями очень мала, при применении аминогликозидов необходимо проведение лекарственного мониторинга, особенно у маленьких детей, а также при имеющей место почечной недостаточности, дегидратации, ожогах, ожирении, гипокалиемии, ботулизме, миастении и у лиц пожилого возраста. Кроме того, аминогликозиды должны назначаться строго по показаниям, недопустимо превышение максимальной суточной дозы. Учитывая токсичность, препараты данной группы антибиотиков должны

применяться не более 7-10 дней (по жизненным показаниям до 14 дней), повторные курсы можно проводить не ранее чем через 4 - 6 недель.

При использовании аминогликозидов необходимо проведение контроля функции почек и слуха каждые 3-4 дня. Для уменьшения ото- и нефротоксичности рекомендуется однократное введение суточной дозы. Следует также учитывать, что побочные эффекты аминогликозидов усиливаются при сочетании с полимиксином В, амфотерицином В, ристомицином, фуросемидом и некоторыми другими препаратами (табл 4) (8).

В заключении необходимо отметить, что аминогликозиды продолжают оставаться одной из наиболее значимых групп среди антибактериальных препаратов при лечении инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательными микроорганизмами и могут быть широко использованы при лечении больных сепсисом, внутрибольничными инфекциями, вызванным грамотрицательными микроорганизмами, при этом наиболее рациональной является их комбинация с бета-лактамами антибиотиками.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Лоуренс Д.Р., Бенитт. Клиническая фармакология: Т.1: М.Медицина, 1993, с. 372-377.
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: Клиническая фармакология. - Смоленск, А/О «Амипресс», 1994, с. 50-57.
3. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Информационное письмо. Межведомственный научный Совет по внутрибольничным инфекциям при РАМН и Минздраве РФ, Межрегиональная Ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 1998, с.4.
4. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. Ньюамед АО, Москва, 1997, с. 42-44.
5. Дмитраченко Т.И., Семенов В.М. Особенности использования аминогликозидных антибиотиков в инфекционном стационаре. //Статьи и тезисы докладов I итоговой научно-практической конференции «Современные проблемы инфекционной патологии человека», Минск, 1998, с.220-222.
6. Белоусов Ю.Б., Омеляновский. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Универсум Паблишинг, Москва, 1996, с. 56-60.

7. Дмитраченко Т.И., Семенов В.М., Черняков С.И. Особенности этиотропной терапии внутрибольничного сальмонеллеза. //Тезисы докладов 53 итоговой научной сессии института. Часть I, Витебск, 1998, с. 107.
8. Sanford J.P., Gillbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. Guide to antimicrobial therapy. Antimicrobial therapy Inc. Vienna. Virginia. 1997, p.123-126.

SUMMARY

T.I.DMITRACHENKO, V.M.SEMENOV.

THE AMINOGLYCOSIDES: THE PROBLEMS AND PROSPECTIVES OF USING IN CLINICAL PRACTICE.

This article is devoted to the review of aminoglycoside antibiotics, the peculiarities of its action, pharmacodynamics and adverse effects, and also to the questions of its clinical using concerning the resistance of mycroorganisms. This review was written on the basis of literature data and our own studies.

We indicated the primary using of aminoglycosides for the treatment of diseases caused by gram-negative mycroorganisms, especially by nosocomial strains. The aminoglycosides of the 3rd generation had the advantage. We showed the inexpediency of aminoglycosides using in treatment of out-hospital infections of respiratory tract and intestinal infections.